

Problémy s novými a novějšími hypolipidemiky

Jiří Widimský

*Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Subkatedra kardiologie IPVZ,
Praha, Česká republika*

Ne každé zvýšení HDL-cholesterolu zlepšuje prognózu pacientů

*Nové hypolipidikum torcetrapib nesplnilo naděje
kardiologů a lipidologů*

Cholesteryl ester transfer protein (CETP) ulehčuje transfer cholesteryl esteru z HDL-cholesterolu do LDL-cholesterolu a VLDL-cholesterolu. Inhibitor CETP torcetrapib zvyšuje koncentraci HDL-cholesterolu o více než 50 %. Předpokládalo se proto, že tento lék bude představovat významné obohacení našich léčebných možností dyslipidemií, neboť z mnoha studií je dobře známo, že nízké koncentrace HDL-cholesterolu představují významný rizikový faktor ICHS.

Počátkem roku 2007 uveřejnili Nissen a spol. výsledky studie ILLUSTRATE;⁽¹⁾ 1 199 pacientů s ICHS bylo v této studii nejdříve léčeno atorvastatinem s cílem dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu < 2,59 mmol/l. Poté byli pacienti randomizováni na monoterapii atorvastatinem a kombinační léčbu atorvastatin plus 60 mg torcetrapib. Cílem studie bylo porovnat účinek na progresi a regresi koronární aterosklerózy obou léčebných způsobů sledovanou intravaskulární ultrasonografií.

Torcetrapib s atorvastatinem zvýšily HDL-cholesterol o více než 60 % a snížily LDL-cholesterol o 20 %. I přes tyto radikální změny lipidů nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v progresi koronární aterosklerózy mezi oběma léčenými skupinami. I když změny koronární aterosklerózy zjišťované intrakoronárním ultrazvukem představují zástupný cíl, byly tyto výsledky zklamáním pro kardiology.

Brzy následovala studie ILLUMINATE,⁽²⁾ která byla prospektivní, dvojité slepá, hodnotící vliv zvýšení HDL-cholesterolu torcetrapibem na kardiovaskulární komplikace. Studie ILLUMINATE randomizovala 15 067 pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem k léčbě kombinací torcetrapibu plus atorvastatin

nebo k léčbě samotným atorvastatinem. Po průměrné době 12 měsíců se zvýšil HDL-cholesterol ve skupině léčené kombinační léčbou o 72,1 % a LDL-cholesterol poklesl o 24,9 % v porovnání s výchozími hodnotami.

Studie ILLUMINATE musela být předčasně přerušena, protože skupina léčená kombinací atorvastatinu a torcetrapibu vykazovala vyšší výskyt úmrtí: 93 úmrtí ve skupině léčené atorvastatinem + torcetrapibem vs. 59 úmrtí ve skupině léčené atorvastatinem + placebem (RR 1,58, 95% CI 1,14–2,19, $p < 0,006$). Rovněž výskyt větších kardiovaskulárních komplikací byl významně vyšší ve skupině léčené atorvastatinem + torcetrapibem – 464 vs. 373 (RR 1,25; 95% CI 1,09–1,44, $p < 0,001$).

Analýza příčin úmrtí ukázala, že kombinační léčba vedla častěji k fatálním cévním mozkovým příhodám (6 vs. 0), častěji k úmrtím na maligní onemocnění (24 vs. 14) a k většímu počtu úmrtí na infekční onemocnění (9 vs. 0).

Pacienti léčení atorvastatinem plus torcetrapibem vykazovali vyšší systolický TK o 5,4 mm Hg. Zvýšení systolického TK vyvolané torcetrapibem (způsobené patrně zvýšením koncentrace sérového aldosteronu) by mohlo být nejjednodušším vysvětlením nepříznivých výsledků torcetrapibu. Dřívější studie totiž prokázala významný vztah mezi poklesem krevního tlaku a zpomalením progresu koronární aterosklerózy posuzované intravaskulární ultrasonografií.⁽³⁾

Torcetrapib vedl navíc k poklesu draslíku v séru a ke zvýšení sérového natria, bikarbonátu a aldosteronu. Analýza post-hoc ukázala zvýšené riziko úmrtí u pacientů léčených torcetrapibem, u nichž snížení kalie nebo zvýšení bikarbonátů bylo větší než medián těchto změn.

Proti hypotéze naznačující, že HDL-částice tvořené torcetrapibem nejsou funkční, svědčí skutečnost, že výskyt úmrtí na ICHS/infarkty myokardu byl nižší u těch pacientů léčených torcetrapibem, u nichž došlo k největšímu zvýšení HDL-cholesterolu.

Torcetrapib vede ke stimulaci nejen aldosteronu, ale také kortisolu, což může negativně ovlivňovat imunitní systém. Podle Radera⁽⁴⁾ inhibice CETP zvětšuje velikost HDL-částic a mění také složení lipidů

Adresa: prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: widimsky@seznam.cz

a proteinů HDL-částic. Zda tyto změny ve skladbě HDL-částic by mohly později ovlivnit imunologickou nebo zánětlivou funkci HDL takovou měrou, že by vedly ke zvýšení rizika úmrtí na maligní onemocnění i ke zvýšení rizika úmrtí na infekční onemocnění, není známo. Není rovněž jasné, zda jiné inhibitory CETP, které nebudou zvyšovat aldosteron a krevní tlak, povedou k příznivějším účinkům. Skepse je na místě.

Zatím nejlepším způsobem, jak zvýšit funkční HDL-cholesterol zůstává aktivní cvičení a z farmak pak kyselina nikotinová.

Ezetimib plus simvastatin neovlivňuje aterosklerózu více než monoterapie simvastatinem – výsledky studie ENHANCE. Další zklamání

Ezetimib selektivně inhibuje absorpci cholesterolu ze střeva. Kombinace statinu a ezetimibu vede k většímu snížení LDL-cholesterolu. Předpokládalo se proto, že větší snížení LDL-cholesterolu příznivě ovlivní aterosklerózu.

Studie ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression)⁽⁵⁾ zkoumala, zda kombinace simvastatinu a ezetimibu povede k většímu příznivému ovlivnění progresu aterosklerózy karotid než monoterapie simvastatinem.

Studie ENHANCE⁽⁵⁾ byla 24měsíční, dvojité slepá, randomizovaná studie zkoumající, zda 80 mg simvastatinu v kombinaci s 10 mg ezetimibu povede k většímu ovlivnění změn tloušťky intima-media (IMT) karotid než 80 mg simvastatinu s placebem. Studie se účastnilo 720 pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií.

Konečné výsledky studie ENHANCE byly předneseny na kongresu American College of Cardiology koncem března 2008 v Chicagu a současně uveřejněny v časopise New England Journal of Medicine.⁽⁵⁾ Tato studie byla již předmětem intenzivní diskuse v USA na stránkách veřejných amerických deníků, například i Wall Street Journal. Předmětem diskuse byly nejen negativní výsledky studie oznámené sponzorem studie 14. ledna 2008, ale hlavně skutečnost, že mezi ukončením studie a prvním oznámením výsledků uplynulo 18 měsíců. Tato skutečnost vedla i k vyšetřování studie senátním výborem pro finance USA. Sponzorem studie byl Merck a Schering Plough.

Primárním cílem studie ENHANCE byla změna průměrné tloušťky intima-media, definované jako průměr IMT levé a pravé společné karotidy, bulbů karotid a vnitřních karotid stanovených na třech místech. Kombinace ezetimibu se simvastatinem vedla k významně většímu snížení LDL-cholesterolu než monoterapie simvastatinem (o 16,5 %, $p < 0,01$).

Studie ENHANCE však překvapivě nezjistila po dvou letech léčby významný rozdíl v progresi aterosklerózy karotid mezi oběma skupinami. Naopak skupina léčená ezetimibem + simvastatinem vykazovala nevýznamný trend k vyšší progresi (IMT $0,0111 \pm 0,0038$ vs. $0,0058 \pm 0,0037$, $p = 0,29$).

Výskyt nežádoucích účinků byl mírný a nelišil se mezi oběma léčenými skupinami.

Změny IMT karotid představují náhradní cíl, který ukazuje účinek léčby na progresi aterosklerózy. Účin-

ky hypolipidemik na lipidy, progresi aterosklerózy a kardiovaskulární komplikace se obvykle pohybují stejným směrem. Pochopitelně chybění rozdílu v progresi změn IMT, sledované ultrazvukem, nevylučuje snížení kardiovaskulárních příhod ezetimibu v dvoudobé studii morbidit a mortality. Zdá se však nepravděpodobné, podle edičního článku Browna a Taylora,⁽⁶⁾ že bychom mohli očekávat snížení kardiovaskulárních příhod bez paralelního ovlivnění progresu IMT.

Vysvětlení výsledků studie ENHANCE je obtížné. Brown a Taylor⁽⁶⁾ porovnávají výsledky studie ENHANCE s výsledky studie ASAP (Atherosclerosis versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression trial).⁽⁷⁾ Studie ASAP byla rovněž provedena u pacientů s familiární hypercholesterolemií. Porovnávala léčbu 80 mg atorvastatinu s léčbou 40 mg simvastatinu u 326 pacientů. Ve studii ASAP měli pacienti obdobné hodnoty LDL-cholesterolu jako ve studii ENHANCE. IMT karotid ve studii ASAP však významně regredovala při léčbě 80 mg atorvastatinu ve srovnání s léčbou 40 mg simvastatinu. Výsledky odpovídaly většímu snížení LDL-cholesterolu 80 mg atorvastatinu. 81 % pacientů studie ENHANCE však bylo již řadu let před vstupem do studie léčeno statiny. Statiny vedou k redukci obsahu lipidů v aterosklerotických plátech a způsobují jejich stabilizaci, a tím i příznivý klinický průběh; 19 % pacientů studie ENHANCE však nebylo léčeno statiny před vstupem do studie. Ani v této podskupině však kombináční léčba simvastatinem plus ezetimibem nevedla k příznivému účinku.

Autoři studie ENHANCE⁽⁵⁾ nadhazují v diskusi svého článku možnost, že mohou existovat hranice účinnosti hypolipidemik, zejména za situace, kdy výchozí IMT je jen mírně zvýšena.⁽⁵⁾ Rovněž Brown a Taylor⁽⁶⁾ připouštějí možnost, že delší trvání studie ENHANCE, provedené u pacientů bez předchozí hypolipidemické léčby, mohlo ukázat očekávané příznivé účinky ezetimibu. Možností ale také zůstává otazná účinnost ezetimibu v ovlivnění aterosklerózy.

Jak se máme chovat v klinické praxi nyní? Další úvodník v časopise New England Journal of Medicine⁽⁸⁾ řeší tuto otázku. Prospektivní rozsáhlá studie, která má prokázat klinický dopad léčby ezetimibem na morbiditu a mortalitu, byla zahájena teprve v roce 2006 a skončí patrně až v roce 2012. Porovnává klinický účinek léčby 40 mg simvastatinu plus 20 mg ezetimibu oproti monoterapii 40 mg simvastatinu u 18 000 pacientů. Do té doby, tj. do roku 2012, musíme zdůraznit pacientům léčeným statiny význam dodržování dietních doporučení a pravidelného cvičení. Pokud nedosáhneme u svých nemocných cílových hodnot lipidů maximální dávkou statinu, přidáme fibráty, nebo pryskyřice nebo niacin.⁽⁸⁾ Pouze u pacientů, u nichž ani poté nedosáhneme cílových hodnot lipidů nebo u pacientů nesnášejících uvedenou léčbu můžeme zvážit použití ezetimibu.⁽⁸⁾

Výsledky studie ENHANCE značí tedy omezení preskripce ezetimibu do doby dokončení velké prospektivní studie, tj. do roku 2012.

Diskuse týkající se studie ENHANCE stále bouřlivě, zejména v USA, probíhá. Na tomto místě nepovažuji za vhodné citovat některé emočně zabarvené výroky všech stran.

LITERATURA

1. Nissen SE, Tardiff J-C, Nicholls SJ, et al, for the ILLUSTRATE Investigators. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007;356:1304–16.
2. Barter PJ, Carefield M, Eriksson M, et al, for the ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients with high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109–22.
3. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al, for the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217–25.
4. Rader DJ. Illuminating HDL – is it still a viable therapeutic target? *N Engl J Med* 2007; 357:2180–1.
5. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431–43.
6. Brown BG, Taylor AJ. Does ENHANCE diminish confidence in lowering LDL or in ezetimibe? *N Engl J Med* 2008;358:1504–7.
7. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577–81.
8. Drazen JM, Jarcho JA, Morrissey S, Curfman GD. Cholesterol lowering and ezetimibe. *N Engl J Med* 2008; 358:1507–8.